

Teresa Koblik¹, Grzegorz Gajos²

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie

Dwufazowe analogi insuliny oraz mieszanki insuliny ludzkiej — różnice istotne klinicznie. Punkt widzenia diabetologa i kardiologa

Biphasic insulin analogues vs. premixed human insulin — clinically significant differences. Diabetologist's and cardiologist's point of view

STRESZCZENIE

W artykule omówiono istotne klinicznie różnice między dwufazowymi insulinami analogowymi a mieszankami insuliny ludzkiej stosowanymi u chorych na cukrzycę z punktu widzenia diabetologa i kardiologa.

Wspólnym mianownikiem są hiperglikemia poposiłkowa — jako kluczowy czynnik odpowiedzialny za generowanie późnych powikłań o typie makroangiopatii — oraz hipoglikemia i jej wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Udowodniono związek przyczynowo-skutkowy między szczytowymi wartościami glikemii poposiłkowych a powikłaniami makroangiopatiowymi. Dlatego też kontrola hiperglikemii poposiłkowej jest traktowana jako jeden z ważnych celów leczenia u chorych na cukrzycę.

W licznych badaniach wykazano, że dwufazowy analog insuliny skuteczniej kontroluje glikemię poposiłkową u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z mieszanką insuliny ludzkiej.

Ciężka hipoglikemia może prowadzić do poważnych zaburzeń hemodynamicznych perfuzji wieńcowej, a w konsekwencji — do zawału serca lub udaru mó-

zgu. Wydaje się, że występujące epizody łagodnej i ciężkiej hipoglikemii pogarszają rokowanie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową w podobnym stopniu jak hiperglikemia.

Dwufazowe analogi insuliny wykazują lepszy profil bezpieczeństwa w zakresie ciężkich i nocnych epizodów hipoglikemii, w porównaniu z mieszankami insuliny ludzkiej.

Optymalne leczenie chorych na cukrzycę typu 2, a zwłaszcza pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, powinno się koncentrować na zapobieganiu hiperglikemii poposiłkowej i towarzyszących jej gwałtownym wahaniom glikemii, zaś w szczególności na unikaniu hipoglikemii.

W obu tych aspektach dwufazowe analogi insuliny wypadają korzystniej, w porównaniu z mieszankami insuliny ludzkiej; są to różnice o istotnym znaczeniu klinicznym. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 2: 31–41)

Słowa kluczowe: glikemia poposiłkowa, zmienność glikemii, hipoglikemia, dwufazowe analogi insuliny, mieszanki insuliny ludzkiej

ABSTRACT

The article presents two different points of view regarding clinical use of biphasic insulin analogues and premixed human insulin: diabetologist and cardiologist.

The common focus areas for both specialities are postprandial hyperglycaemia as a key factor responsible for macrovascular complications and

Adres do korespondencji: dr n. med. Teresa Koblik

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

tel.: (12) 424 83 01, faks: (12) 421 97 86

e-mail: teresa_koblik@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 2: 31–41

Copyright © 2011 Via Medica

Nadesłano: 01.04.2011 Przyjęto do druku: 12.04.2011

hypoglycaemia and its potential influence on cardiovascular system.

The prandial insulin response is an independent risk factor for cardiovascular disease. Recent clinical studies have strengthened the evidence for a causal relationship between postprandial hyperglycaemic peaks and macrovascular disease. PPG is targeted as an important parameter in treatment strategy. In several studies use of biphasic insulin analogues resulted in better postprandial plasma glucose control than similar regimens of premixed human insulin.

Severe hypoglycaemia can lead to serious CV events. Episodes of mild and severe hypoglycaemia deteriorate the prognosis in diabetic patients with cardiovascular disorders to the same extent as hyperglycaemia.

Biphasic insulin analogues therapy achieved better safety profile with the reduced number of major and nocturnal hypoglycaemic episodes compared to premixed human insulin.

The optimal treatment of type 2 diabetic patients, especially these with cardiovascular diseases, should concentrate on avoiding postprandial hyperglycaemia and concomitant rapid glycaemic excursions, especially hypoglycaemia. In both aspects biphasic insulin analogues show clinically significant advantages compared with premixed human insulin. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 2: 31–41)

Key words: postprandial hyperglycaemia, glycaemic excursions, hypoglycaemia, biphasic insulin analogues, premixed human insulin

Wstęp

Poniższy artykuł jest próbą odpowiedzi na pytania postawione diabetologowi i kardiologowi: jakie elementy wyrównania cukrzycy i jej leczenia są ważne dla diabetologa, a jakie dla kardiologa?

Celem opracowania jest też próba odpowiedzi na pytanie, czy istnieją klinicznie istotne różnice między mieszankami analogowymi a mieszankami insuliny ludzkiej stosowanymi u chorych na cukrzycę z perspektywy diabetologa i kardiologa. Odpowiedzi obu specjalistów są zbliżone, choć priorytety — nieco inne.

Dla diabetologa są ważne:

- hiperglikemia (rozważana także w aspekcie epidemiologicznym) i jej miejsce w zaleceniach narodowych dotyczących leczenia cukrzycy;
- wpływ hiperglikemii na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych;

— preparaty insuliny zapewniające pacjentowi relatywnie największe korzyści, takie jak: lepsze wyrównanie glikemii, mniej epizodów hipoglikemii, mniejszy przyrost masy ciała, lepsza jakość życia.

Dla kardiologa jest ważne wszystko to, co sprzyja powstawaniu epizodów sercowo-naczyniowych w przebiegu cukrzycy. O ile korzyści z leczenia hiperglikemii u chorych na cukrzycę zostały potwierdzone w przeprowadzonej ostatnio metaanalizie dużych badań klinicznych, to równocześnie zwrócono uwagę, że w pewnych grupach pacjentów brakuje spodziewanych korzyści z intensywnego leczenia hipoglikemizującego [1]. Dane — zwłaszcza te, które wynikają z analizy badań ACCORD i VADT — wskazują, że korzyści z intensywnego leczenia cukrzycy odnoszą głównie chorzy, u których niedawno wykryto cukrzycę i nie doszło jeszcze do rozwoju powikłań naczyniowych [2]. Natomiast u pacjentów z wieloletnią cukrzycą i towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową ścisła kontrola glikemii może mieć drugorzędne znaczenie oraz wymaga lepszego zrozumienia znaczenia zarówno hiper-, jak i hipoglikemii w patomechanizmie powstawania powikłań sercowo-naczyniowych [2]. Dlatego dla kardiologa są ważne:

- hiperglikemia poposiłkowa oraz jej udział w generowaniu powikłań typu makroangiopatii;
- hipoglikemia i jej wpływ na układ sercowo-naczyniowy; oraz
- często niedoceniany problem zmienności glikemii.

W sumie istnieją uzupełniające się obrazy, które ułatwią podjęcie decyzji słusznej terapeutycznie.

Glikemia poposiłkowa — kluczowy czynnik w kontroli glikemii

Wczesna faza wydzielania insuliny, która jest nieobecna w cukrzycy typu 2, odpowiada za obniżenie maksymalnych wartości glikemii po stymulacji, jaką może być spożycie posiłku (czyli tzw. hiperglikemii poposiłkowej). Ponadto ważnym elementem jest czas trwania hiperglikemii poposiłkowej, co znaczy, że korzystne jest także skrócenie okresu hiperglikemii [3].

Insulina w tej fazie hamuje wytwarzanie endogennej glukozy w wątrobie. W tym mechanizmie stężenie glukozy we krwi jest regulowane do wartości zbliżonych do wskazań na czczo; maksymalne stężenia po posiłkach nie przekraczają 7,0 mmol/l, a stężenia powyżej 5,5 mmol/l są osiąganym na nie dłużej niż 30 minut [4].

W cukrzycy typu 1 destrukcja większości komórek beta w przebiegu procesu autoimmunologicznego

nego jest obecna najczęściej jeszcze przed rozpoznaniem choroby, w wyniku czego dochodzi do hipoinsulinemii zarówno w okresie poposiłkowym, jak i w zakresie podstawowej sekrecji insuliny. W cukrzycy typu 2 zaburzenia te przybierają inną formę. Defektowi komórki beta często towarzyszy tzw. insulinooporność, która w czasie trwania cukrzycy zachowuje się stabilnie. A zatem wydaje się, że za postępujący charakter cukrzycy typu 2 odpowiada proces sukcesywnej destrukcji komórek beta. W wyniku tego zjawiska dochodzi do upośledzenia I fazy wydzielania insuliny, co jest zjawiskiem typowym dla cukrzycy typu 2 [5]. Zjawisko to jest odpowiedzialne za poposiłkowe hiperglikemie, które stanowią początek zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych na cukrzycę typu 2. Z tego wynika fakt, że prawidłowa glikemia na czczo nie wyklucza rozpoznania cukrzycy; podwyższone wartości glikemii poposiłkowych mogą wystąpić w sytuacji, gdy stężenia glukozy na czczo są jeszcze w granicach normy.

W skrajnych sytuacjach poposiłkowa glikemia może osiągnąć wartości 3-krotnie wyższe niż fizjologiczne, z podwyższonym stężeniem glukozy we krwi utrzymującym się nawet przez kilka godzin po posiłku, wciąż znacznie podwyższonym w czasie kolejnego posiłku [6].

Glikemia poposiłkowa jako ważny czynnik wpływający na wartość HbA_{1c} i niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (aterotrombozy)

Znaczenie hiperglikemii w patogenezie powikłań cukrzycy dotyczy zarówno glikemii na czczo, jak i poposiłkowej. Glikemia poposiłkowa znacząco wpływa na stopień wyrównania cukrzycy mierzony odsetkiem HbA_{1c}. W badaniu 290 chorych na cukrzycę typu 2, stratyfikowanych według HbA_{1c}, wykazano udział glikemii poposiłkowej i na czczo w wartości tego parametru [7]. W przypadku HbA_{1c} < 7,3% wykazano, że glikemia poposiłkowa oddziałuje w około 70% na wartość hemoglobiny glikowanej, natomiast przy odsetku HbA_{1c} 7,3–8,4% wpływ ten wynosił około 50% [7]. Także El-Kebbi i wsp. [8] wykazali, że nawet przypadkowe oznaczenia glikemii poposiłkowej mają duże znaczenie rokownicze dla wartości HbA_{1c} w cukrzycy typu 2. Dlatego też zalecany odsetek HbA_{1c}, rekomendowany przez towarzystwa naukowe, musi uwzględniać wartość glikemii zarówno na czczo, jak i poposiłkowej lub w równym stopniu obu tych glikemii. W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano, że hiperglikemia poposiłkowa jest niezależnym czyn-

nikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [9–13]. Dane z badania na wielką skalę, jakim było DECODE, wykazały wzrost ryzyka zgonu wraz ze zwiększeniem wartości glikemii poposiłkowych, niezależnie od stężenia glukozy na czczo. Nie wystąpiła odwrotna korelacja — przy danej wartości glikemii poposiłkowej glikemia na czczo nie była czynnikiem ryzyka [12].

Dzięki ostatnio przeprowadzonym badaniom klinicznym uzyskano kolejne dowody wskazujące na związek przyczynowo-skutkowy między szczytowymi wartościami glikemii poposiłkowych a powikłaniami makronaczyniowymi, jak również na fakt, że interwencja skierowana na redukcję glikemii poposiłkowej skutkuje obniżeniem markerów sercowo-naczyniowych [14–19]. W wielu pracach wskazuje się na to, że zarówno mikro- [20], jak i makronaczyniowe [21–25] incydenty są związane ze stanami hiperglikemii, którą obserwuje się w fazie postprandialnej.

Istnieje wiele danych, że hiperglikemia poposiłkowa w szczególnym stopniu uczestniczy w generowaniu powikłań o charakterze makroangiopatii [26, 27]. Mechanizmem szkodliwego oddziaływania hiperglikemii występującej po posiłku jest produkcja wolnych rodników tlenowych. Prowadzi ona do powstawania dysfunkcji śródbłonna, aktywacji krzepnięcia oraz wzmocnienia procesu zapalnego, czyli zasadniczych czynników odpowiedzialnych za rozwój aterosklerozy [27]. Nasilenie występującego po posiłku stresu oksydacyjnego jest zależne zarówno od osiągniętej wartości glikemii, jak i jej wahań [27]. Jak można się zatem spodziewać, wykazano, że stosowanie leków oddziałujących głównie na hiperglikemię poposiłkową, takich jak akarboza lub (zwłaszcza) szybko działające analogi insuliny, prowadzi do poprawy w zakresie nasilenia stresu oksydacyjnego, zapalenia i polepszenia funkcji śródbłonna [28].

Klinicznym dowodem na znaczenie hiperglikemii poposiłkowej były między innymi wyniki badania STOP-NIDDM, prowadzonego u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy i leczonych akarbozą. Działanie tego leku polega głównie na ograniczeniu wzrostu glikemii po posiłku. Stwierdzono zmniejszenie częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 49% [28]. Było to jednak badanie o ograniczonej liczebności chorych, a jego wyniki obecnie są potwierdzane w dużym badaniu klinicznym ACE.

Niestety, podobnie korzystnych informacji nie dostarczyły wyniki badania HEART2D, przeprowadzonego u 1115 chorych na cukrzycę typu 2 po niedawno przeżytym zawale serca [29]. Porównanie dotyczyło grup: PRANDIAL (stosowano w niej szybko działający analog insuliny 3 × d. przed posiłkiem)

i BASAL (insulina NPH 2 × d. lub analog długodziałający 1 × d.) [29]. Nie stwierdzono różnic między grupami w występowaniu poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po średnim okresie obserwacji około 2,6 roku [29]. Wydaje się jednak, że badanie to nie mogło zapewnić jednoznacznej odpowiedzi na pytanie postawione w jego hipotezie; stało się tak z kilku powodów. Po pierwsze, do badania włączono zbyt mało chorych po zawale serca, biorąc pod uwagę, że wszyscy pacjenci otrzymywali pełne leczenie kardiologiczne, które istotnie wpływa na poprawę rokowania. Potwierdza to niska częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w tym badaniu [29]. Aby wykazać różnicę między grupami, do prowadzonych ostatnio badań kardiologicznych w podobnym wskazaniu (np. TRITON-TIMI 38, PLATO, dal-OUTCOMES), zazwyczaj włącza się 10-krotnie więcej chorych. Po drugie, w badaniu HEART2D osiągnięto jedynie 1/3 zamierzonej różnicy dotyczącej glikemii poposiłkowej. Chociaż różnica ta była znamienna, to mogła być niewystarczająca do potwierdzenia hipotezy badawczej przy założonej liczbie pacjentów w stosunkowo krótkim czasie. Po trzecie, uwzględniając również wnioski z badania ACCORD, jest prawdopodobne, że interwencję rozpoczynano w zbyt późnym etapie choroby, w którym krótkotrwała poprawa wyrównania glikemii jest niewystarczająca do poprawy rokowania sercowo-naczyniowego.

Reasumując, glikemia poposiłkowa powinna być traktowana jako jeden z ważnych celów leczenia u chorych na cukrzycę. Obecnie wszystkie największe światowe towarzystwa diabetologiczne [m.in. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*), Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*)] rekomendują wartość glikemii poposiłkowej jako kryterium wyrównania cukrzycy. Rekomenduje się wartości: 140, 160, 180 mg/dl lub inne, zgodnie z zasadą indywidualizacji leczenia.

Dlatego też zastanawia zapis w najnowszych (2011 r.) zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego PTd, gdzie miejsce określonych wartości glikemii, których oczekuje też pacjent, zastąpiono tabelą zależności wartości między HbA_{1c} a średnimi wartościami glikemii.

Zmienność glikemii a powikłania sercowo-naczyniowe

Kolejnym czynnikiem, który ostatnio budzi zainteresowanie, jest rola zmienności glikemii w czasie i jej konsekwencje dla układu sercowo-naczynio-

wego. Prowadząc równoczesowe 74-godzinne ciągłe zapisy glikemii oraz EKG u pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą, Desouza i wsp. zwrócili uwagę, że do niedokrwienia mięśnia sercowego dochodziło w sytuacjach hipoglikemii albo wahań glikemii [30]. Z kolei Ceriello i wsp. w ciekawym eksperymencie wykorzystującym klamrę hiperglikemiczną u chorych na cukrzycę wykazali, że duża zmienność glikemii w czasie wiązała się z bardziej nasilonym pogorszeniem funkcji śródbłonna i stresem oksydacyjnym niż utrzymująca się dłużej hiperglikemia [27].

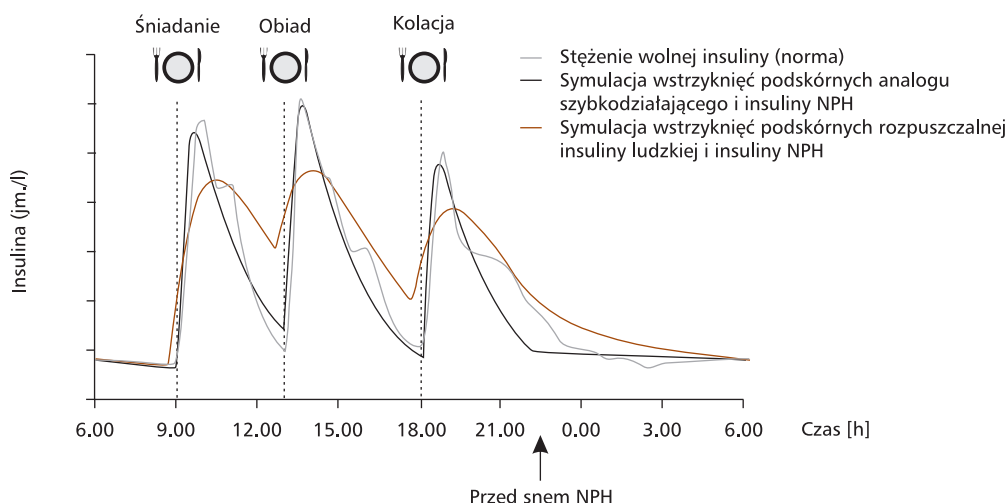
Analogi insuliny, czyli odtworzenie fizjologicznej odpowiedzi insulinowej

W celu zmniejszenia glikemii poposiłkowej u pacjentów wymagających leczenia insuliną jest konieczny szybki wzrost stężenia insuliny w osoczu, w odpowiedzi na posiłek, znacznie szybszy niż w przypadku rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. Insulina aspart jest analogiem ludzkiej insuliny, który wchłania się z tkanki podskórnej szybciej niż insulina ludzka.

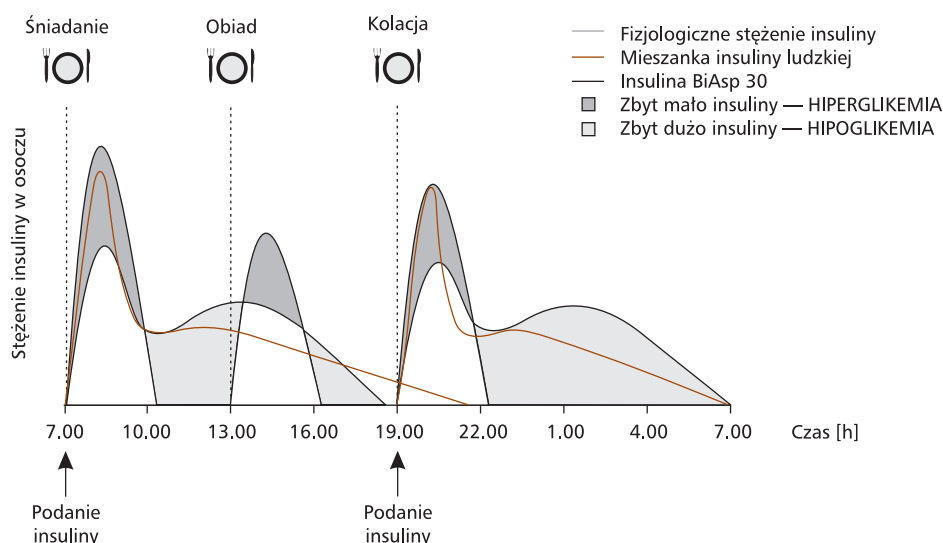
W wyniku tego insulina aspart lepiej odtwarza fizjologiczny profil insulinemii, w odpowiedzi na posiłek [31–33] (ryc. 1).

W połączeniu z odpowiednią insuliną bazową, taką jak insulina detemir [34], insulina aspart w systemie baza–bolus może odzwierciedlać w czasie posiłków fizjologiczną odpowiedź insulinową (jej stężenie w osoczu wzrasta szybciej i osiąga wyższe wartości maksymalne, w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką, po czym jest szybciej eliminowana).

Dla niektórych chorych na cukrzycę typu 2 terapia w systemie baza–bolus może być z różnych względów trudna do zaakceptowania, zwłaszcza po wielu latach stosowania doustnych leków przeciw-cukrzycowych, prostych w przyjmowaniu. Jest bardzo prawdopodobne, że wielu z tych pacjentów będzie preferowało system leczenia z mniejszą liczbą wstrzyknięć insuliny dziennie, bez konieczności liczenia wymienników węglowodanowych i codziennego dostosowywania dawki insuliny przed posiłkami. Dla tych chorych optymalnym rozwiązaniem mogą być gotowe mieszanki analogowe [np. BiAsp 30 — dwufazowy preparat składający się z insuliny aspart (30%) i insuliny aspart krystalizowanej z protaminą (70%)]. Rozpuszczalna insulina aspart stanowi komponent szybko działający, a aspart, w połączeniu z protaminą, komponent o pośrednim czasie działania. Każda iniekcja BiAsp 30 zapewnia pokrycie zapotrzebowania na insulinę zarówno w okresie okołoposiłkowym, jak i w zakresie wydzielania podstawowego. Mieszanek BiAsp 30 poleca się



Rycina 1. Fizjologiczny profil wydzielania insuliny i optymalna terapia doposiłkowa (wg [6])



Rycina 2. Insulina BiAsp lepiej naśladuje fizjologiczny profil wydzielania insuliny niż BHI 30 (schemat poglądowy)

w rozpoczynaniu insulinoterapii, jak też w intensyfikacji leczenia insuliną u pacjentów wymagających lepszej kontroli glikemii w okresie okołoposiłkowym, którzy nie kwalifikują się do intensywnej insulinoterapii czynnościowej lub jej nie akceptują.

Dwufazowy analog insuliny poprawia glikemię poposiłkową u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z mieszanką insuliny ludzkiej.

W licznych badaniach wykazano, że insulina BiAsp 30 wykazuje wyraźną przewagę nad insuliną ludzką w zakresie glikemii poposiłkowej [35–45] (ryc. 2).

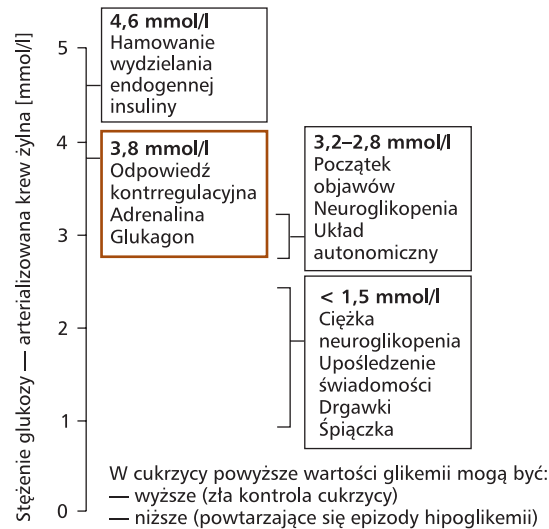
W kontekście wcześniejszych rozważań opisujących kluczową rolę hiperglikemii poposiłkowej w kontroli glikemii i patofizjologii cukrzycy typu 2 oraz rozwoju powikłań makronaczyniowych, należy uznać, że jest to bez wątpienia jeden z najistotniej-

szych celów leczenia, a wykazany korzystny wpływ analogów insuliny na ten parametr pozwala przedkładać tę insulinę nad ludzką.

Długoterminowa kontrola glikemii — HbA_{1c}

Dwufazowy analog insuliny skuteczniej obniża HbA_{1c} w porównaniu z mieszanką insuliny ludzkiej. Uwzględniając wpływ glikemii poposiłkowych na ostateczną wartość HbA_{1c} [7, 8] oraz opisane wcześniej korzystne oddziaływanie BiAsp 30 na glikemię poposiłkową, można oczekiwać w konsekwencji obniżenia odsetka HbA_{1c} u chorych na cukrzycę stosujących mieszanki analogowe.

Veloic-Golubovic i wsp. [43] wykazali w swoim badaniu, że BiAsp 30 — w porównaniu z mie-



Rycina 3. Procesy zachodzące w ludzkim organizmie przy malejącej wartości glikemii (zmodyfikowano wg: Frier B., Fisher M. (red.). Hypoglycaemia in Clinical Diabetes. Wyd. 2. John Wiley & Sons 2007)

szanką insuliny ludzkiej (BHI 30) — zapewnił lepszą kontrolę glikemii u otyłych chorych na cukrzycę typu 2. Badanie przeprowadzono w warunkach specjalistycznej poradni diabetologicznej, gdzie otyłym chorym na cukrzycę typu 2, dotychczas nieleczonym insuliną, podano 2 razy dziennie BiAsp 30 ($n = 20$) lub 2 razy dziennie mieszankę insuliny ludzkiej BHI 30 ($n = 30$). Wszyscy chorzy otrzymywali metforminę w dawce 2000 mg. Inne doustne leki przeciwcukrzycowe odstawiono na czas badania. Celem pracy było porównanie wpływu obu preparatów insuliny na kontrolę glikemii. Pierwotnym punktem końcowym była zmiana odsetka HbA_{1c} w obu grupach pod koniec badania. Oznaczano też hiperglikemię poposiłkową, glikemię na czczo, epizody hipoglikemii oraz przyrost masy ciała.

W obu badanych grupach uzyskano redukcję HbA_{1c} — w grupie leczonej BiAsp 30 z metforminą o 2,5%, a w stosującej BHI 30 i metforminę — o 1,18%. W rezultacie odnotowano znacząco lepszą redukcję HbA_{1c} w pierwszej z grup (1,33%; $p < 0,05$).

Glikemia poposiłkowa obniżyła się w obu grupach, przy czym w grupie leczonej BiAsp 30 o 6,38 mmol/l, a w stosującej BHI 30 — o 4,34 mmol/l ($p < 0,05$).

Glikemia na czczo również uległa obniżeniu w obu grupach, nieco bardziej w grupie leczonej BiAsp 30 niż w grupie stosującej BHI 30 (7,36 mmol/l v. 7,82 mmol/l; $p = NS$).

Nie odnotowano znaczących różnic w obu grupach w zakresie częstości i liczby epizodów hipoglikemii.

Podsumowując, dołączenie BiAsp 30 do metforminy u otyłych chorych na cukrzycę typu 2 skut-

kowało lepszą kontrolą glikemii i mniejszym przyrostem masy ciała niż dodanie BHI 30 w tej grupie pacjentów.

Kolejnym badaniem, w którym wykazano pozytywny wpływ BiAsp 30 na HbA_{1c} w porównaniu z insuliną ludzką BHI 30 u chorych na cukrzycę typu 2, była praca Shah i wsp. [45].

Otwarte, 26-tygodniowe międzynarodowe nie-randomizowane badanie obserwacyjne IMPROVE™ zaprojektowano w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności insuliny BiAsp 30 w rutynowej praktyce klinicznej. Shah i wsp. przeanalizowali dane dotyczące pacjentów, którym zmieniono model leczenia — mieszankę insuliny ludzkiej (BHI 30) zastąpiono mieszanką analogową BiAsp 30.

Do badania włączono 3856 chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących wcześniej BHI 30 z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez tych leków. Dane demograficzne, punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia (HbA_{1c} , glikemia na czczo i poposiłkowa) oraz punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa (poważne działania niepożądane leku, epizody hipoglikemii oraz inne działania niepożądane) rejestrowano na początku i pod koniec badania. Analizowano także podgrupy pacjentów w zależności od średniej zmiany dawki przy zmianie na BiAsp 30.

Zmiana insuliny z BHI 30 na BiAsp 30 skutkowała znaczącą poprawą kontroli glikemii w połączeniu z obniżeniem ryzyka hipoglikemii (ryc. 3). Ponadto pacjenci, którzy osiągnęli cele leczenia, czyli $HbA_{1c} < 7\%$, charakteryzowali się krótszym wywiadem cukrzycowym, niższą wartością HbA_{1c} na

początku badania oraz mniejszym zapotrzebowaniem na insulinę. Ponad 30% pacjentów osiągnęło cele leczenia bez obecności epizodów hipoglikemii w czasie 26 tygodni trwania badania. W porównaniu z podgrupami chorych, którzy wymagali modyfikacji dawki insuliny podczas zmiany z BHI 30 na BiAsp 30, grupa pacjentów, w której była dokonana korekta w stosunku 1:1 (jednostki insuliny), miała najwyższy odsetek osób osiągających cele leczenia w postaci $HbA_{1c} < 7\%$ i wymagała mniejszych dawek insuliny. Zmiana insuliny w stosunku 1:1 z BHI 30 na BiAsp 30 jest więc najbardziej efektywnym i najprostszym sposobem uzyskania lepszego wyrównania glikemii.

Fakhoury i wsp. [46] w retrospektywnym badaniu z wykorzystaniem bazy danych podstawowej opieki zdrowotnej porównali BiAsp 30 i BHI 30 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, w rutynowej praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii.

Dane analizowano dla chorych na cukrzycę typu 2, u których inicjowano leczenie insuliną analogową BiAsp 30 ($n = 632$) lub insuliną ludzką BHI 30 ($n = 762$) oraz oznaczono HbA_{1c} na początku i pod koniec badania. Analizowano znamiennej statystycznie interakcję między redukcją HbA_{1c} w badanym okresie a średnią dzienną dawką insuliny.

Wykazano, że u pacjentów leczonych BiAsp 30 była wymagana znacząco mniejsza dawka insuliny, w porównaniu z grupą chorych stosujących BHI 30 (47,74 j. insuliny/d. v. 66,63 j. insuliny/d.; $p < 0,0001$), w osiągnięciu podobnej redukcji HbA_{1c} (1,71% v. 1,55%; $p = 0,24$). Wynika z tego wniosek, że można uzyskać klinicznie istotną redukcję HbA_{1c} , stosując mniejszą dawkę insuliny BiAsp 30 w porównaniu z insuliną ludzką BHI 30.

Kontrola masy ciała

Obecnie wyrównanie cukrzycy jest rozumiane jako osiągnięcie zalecanego odsetka HbA_{1c} , ale bez zwiększenia liczby epizodów hipoglikemii i bez przyrostu masy ciała. Przyrost masy ciała stanowi barierę, która jest przyczyną opóźniania wdrażania insulinoterapii. Ponadto zwiększenie masy ciała podwyższa zapotrzebowanie na insulinę, a poprzez otyłość zwiększa się ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

We wspomnianym powyżej badaniu, które przeprowadzili Veloic-Golubovic i wsp. [43], u pacjentów leczonych BiAsp 30 odnotowano mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu z grupą leczoną BHI 30 ($0,3 \pm 0,1$ kg v. $1,2 \pm 0,4$ kg; $p = NS$).

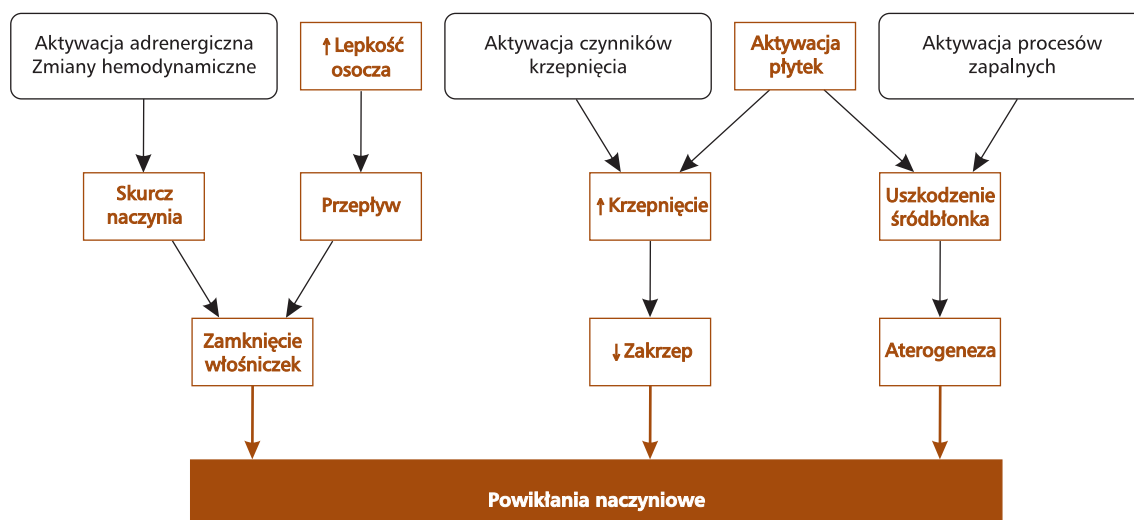
Bezpieczeństwo — hipoglikemia

Poprzez bezpieczeństwo jest rozumiane takie stosowanie preparatu insuliny, przy którym stwierdza się najmniejszą liczbę hipoglikemii.

Długoterminowe bezpieczeństwo mieszanki BiAsp 30 podawanej 2 razy dziennie oceniono w okresie 24 miesięcy u 125 chorych na cukrzycę typu 2 [47]. To otwarte, międzynarodowe badanie rozpoczęto 2 lata wcześniej — jako 3-miesięczne badanie obejmujące 294 pacjentów (104 chorych na cukrzycę typu 1 i 190 chorych na cukrzycę typu 2). Badanych randomizowano do grupy leczonej BiAsp 30 lub BHI 30, przy czym obie insuliny podawano 2 razy dziennie [35]. Badanie przedłużono o kolejne 21 miesięcy, włączając grupę 125 chorych na cukrzycę typu 2, którzy ukończyli pierwsze badanie. Po 21 miesiącach (24 miesiące całkowitego leczenia) nie odnotowano istotnej różnicy w leczeniu, jeżeli chodzi o HbA_{1c} ($8,35 \pm 0,20\%$ dla BiAsp 30 i $8,13 \pm 0,16\%$ dla BHI 30; $p = 0,89$). Odsetek pacjentów doświadczających ciężkich epizodów hipoglikemii był podobny w ciągu 1. roku (5% dla BiAsp 30 i 8% dla BHI 30; $p = 0,72$). Statystycznie istotna różnica pojawiła się w 2. roku badania, gdy stwierdzono brak pacjentów z ciężkimi epizodami hipoglikemii w grupie BiAsp 30, w porównaniu z 10% chorych w grupie leczonej BHI 30 ($p = 0,04$). Odsetek pacjentów z epizodami lekkich hipoglikemii nie różnił się istotnie między grupami.

Podsumowując, BiAsp 30 wykazał doskonały profil bezpieczeństwa w czasie 2-letniej obserwacji w zakresie ciężkich epizodów hipoglikemii, w porównaniu z insuliną BHI 30.

Najważniejszym jednak problemem dla pacjenta jest fakt występowania nocnych hipoglikemii. Obawa przed nimi może być poważną barierą w osiągnięciu celów leczenia. Ciągły monitoring stężenia glukozy we krwi był zastosowany w porównaniu częstości występowania niskich wartości śródmiąższowych stężeń glukozy (IG, *interstitial glucose*) — wskaźnika hipoglikemii — przy stosowaniu 2 razy dziennie BiAsp 30 lub BHI 30 w wieloośrodkowym badaniu typu *cross-over* przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby [48]. W czasie 8-tygodniowego okresu wstępnego stosowane wcześniej dawki insuliny były tak skorygowane, żeby stężenia glukozy we krwi przed śniadaniem i przed kolacją wynosiły 5–7 mmol/l. Pacjenci, którzy osiągnęli HbA_{1c} 6,5–8,5%, byli randomizowani do leczenia BiAsp 30 lub BHI 30, każdy na 16 tygodni. Wartości IG poniżej 3,5 mmol/l mierzono przy użyciu systemu ciągłego monitorowania glukozy (CGMS,



Rycina 4. Hipoglikemia a powstawanie powikłań naczyniowych (zmodyfikowano wg: Wright R.J., Frier B.M. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? Diabetes Metab. Res. Rev. 2008; 24: 353–363)

continuous glucose monitoring system) w czasie dwóch 72-godzinnych okresów obserwacji: w środku i pod koniec każdego okresu leczenia. System CGMS mierzył IG co 10 s i rejestrował średnią co 5 min. Niskie oznaczenia IG były grupowane w „epizody IG 3,5”: zarejestrowane zapisy IG < 3,5 mmol/l (IG 3,5). W analizie badanej populacji nie wykazano różnicy między dwiema grupami w zakresie częstości występowania wszystkich oraz dziennych epizodów IG 3,5, ale już nocne epizody (godz. 24.00–6.00) były znacząco rzadsze w grupie leczonej BiAsp 30 niż w grupie leczonej BHI 30 [1,18 (1,56) v. 1,62 (1,71) epizodu/pacjenta/tydzień; $p = 0,011$]. Całkowita różnica w częstości występowania epizodów IG 3,5 była statystycznie znamienna ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano różnicy między dwiema grupami w zakresie średniej częstości epizodów hipoglikemii raportowanych samodzielnie przez pacjentów, ale stwierdzono mniej ciężkich epizodów hipoglikemii w trakcie leczenia BiAsp 30, w porównaniu z BHI 30 [u 2 pacjentów wystąpił 1 epizod hipoglikemii (BiAsp 30), podczas gdy u 5 chorych doszło do 7 epizodów hipoglikemii (BHI 30)].

Podsumowując, BiAsp 30 cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z insuliną ludzką (BHI 30), jeżeli chodzi o częstość występowania ciężkich epizodów hipoglikemii oraz hipoglikemii nocnych.

Hipoglikemia a rokowanie sercowo-naczyniowe

Zgodnie z definicją PTD hipoglikemię rozpoznaje się przy obniżeniu stężenia glukozy poniżej 3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania

objawów klinicznych. Niekorzystne zjawiska w układzie sercowo-naczyniowym mogą się zaczynać jednak znacznie wcześniej (ryc. 4). Gdy stężenie glukozy obniża się poniżej 3,88 mmol/l (70 mg/dl), dochodzi do uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych, w tym do aktywacji układu adrenergicznego i wzrostu wydzielania katecholamin (ryc. 4). Zmiany te zazwyczaj są bezobjawowe, gdyż symptomy u chorego na ogół pojawiają się przy niższych wartościach glikemii: 3,2–2,8 mmol/l (ryc. 4). Ponadto hipoglikemia prowadzi do aktywacji czynników krzepnięcia (zwłaszcza czynnika VIII i von Willebranda), aktywacji płytek krwi oraz nasila reakcję zapalną (ryc. 3). Zmiany te przyczyniają się do powstawania powikłań naczyniowych (ryc. 3). Zatem z punktu widzenia kardiologa hipoglikemia powinna być rozpoznawana przy spadku stężenia glukozy poniżej 3,88 mmol/l (70 mg/dl), gdyż bardziej odzwierciedla to patofizjologię tego stanu. Taka jest również definicja hipoglikemii podawana przez ADA [49]. Ponadto sytuację komplikuje fakt, że u pacjentów ze źle wyrównaną cukrzycą wymienione wartości progowe mogą być większe. Dlatego też do aktywacji układu adrenergicznego i do występowania objawów może dochodzić przy wartościach zbliżonych do normoglikemii. Ponadto gdy wartość glikemii gwałtownie spada, objawy adrenergiczne są dominujące, a gdy glikemia obniża się stopniowo — bardziej wyrażone są objawy neuroglikopenii.

Od dawna było wiadomo, że poważna hipoglikemia może prowadzić do znaczących zaburzeń hemodynamicznych perfuzji wieńcowej, a w konsekwencji — do zawału serca lub udaru mózgu. Poprzez wywoływanie zaburzeń elektrolitowych i sty-

mulację adrenergiczną może dochodzić do powstania zaburzeń rytmu, a nawet nagłej śmierci sercowej (nagle zgony u młodych chorych na cukrzycę typu 1). Jatrogennie wywołana poważna hipoglikemia może również prowadzić do zawału serca [50].

Wydaje się, że występujące epizody łagodnej i poważnej hipoglikemii pogarszają rokowanie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową w podobnym stopniu jak hiperglikemia, i to niezależnie od występowania cukrzycy typu 2. Fisman i wsp. [51] opisali u 14 670 pacjentów po zawale serca, uczestniczących w badaniu BIP, w czasie 8-letniej obserwacji, że w porównaniu z chorymi z normoglikemią występowanie hipoglikemii zwiększało ryzyko śmiertelności całkowitej o 84% [51].

Z punktu widzenia kardiologa niepokojące są częstość występowania łagodnych, niemych klinicznie epizodów hipoglikemii i ich niekorzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniu DOVES, dotyczącym 344 chorych na cukrzycę typu 2, leczonych insuliną, kontrolujących rutynowo glikemię przez 42 tygodnie, stwierdzono, że u 51% spośród tych pacjentów wystąpił co najmniej 1 epizod hipoglikemii [52]. Większość przypadków hipoglikemii, bo aż 77%, miało charakter umiarkowany, a jedynie 3,4% przebieg ciężki [52]. Z kolei Hay i wsp., stosując metodę ciągłego kontrolowania glikemii przez łącznie 12 dni, wykazali u starszych pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 2 podczas terapii lekami doustnymi, że epizody łagodnej, bezobjawowej hipoglikemii występowały aż u 96% pacjentów ze średnią częstością 9,5/chorego [53]. Oznacza to, że praktycznie codziennie dochodziło do takiego zdarzenia niepożądanego u pacjentów bez objawów [53], a takie powtarzające się epizody umiarkowanej hipoglikemii (ok. 55–70 mg/dl) mogą prowadzić do długotrwałej aktywacji układu adrenergicznego i powikłań sercowo-naczyniowych. Z tego wynika, że interpretacja dużych badań klinicznych, jak ACCORD, pod kątem wpływu występowania hipoglikemii na rokowanie sercowo-naczyniowe może być utrudniona, gdyż w takich badaniach jest rejestrowana tylko mniejszość występujących epizodów hipoglikemii.

Wygoda stosowania

Ważnymi aspektami z punktu widzenia bezpieczeństwa chorych na cukrzycę stosujących insulinę BiAsp 30, zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku, wydają się łatwość i elastyczność stosowania BiAsp 30, w porównaniu z mieszanką insuliny ludzkiej, a mianowicie — możliwość podawania leku bezpośrednio przed posiłkiem (lub w jego trakcie), bez

konieczności czekania około 30 minut do spożycia posiłku po wcześniejszym podaniu insuliny BHI 30.

Ogólnie stosowanie analogów insuliny wiąże się z większą elastycznością podawania posiłków oraz ich liczby czy też czasu podawania insuliny. Umożliwia to wszechstronne zastosowanie tej insuliny: u osób młodych (elastyczność trybu życia), u starszych pacjentów (podawanie po posiłku), u dzieci (zmienny apetyt) oraz w zaburzeniach wchłaniania (a także w innych stanach chorobowych), gdzie zaleca się stosowanie insuliny po posiłku.

Podsumowanie

Podsumowując, poszukiwanie optymalnego leczenia chorych na cukrzycę typu 2, a zwłaszcza pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, powinno się koncentrować na zapobieganiu hiperglikemii poposiłkowej i towarzyszącym jej gwałtownym zmianom glikemii. Ponadto w tej grupie chorych szczególną rolę odgrywa unikanie hipoglikemii. W obu tych aspektach dwufazowe analogi insuliny mogą mieć przewagę, w porównaniu z mieszankami insuliny ludzkiej. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, które pozwolą określić wpływ łagodnych hipoglikemii na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz zakres pożądanych wartości glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 z już istniejącymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii.

PIŚMIENICTWO

1. Turnbull F.M., Abaira C., Anderson R.J. i wsp. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298.
2. Czupryniak L., Szymanska-Garbacz E., Pawlowski M., Saryusz-Wolska M., Loba J. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a bolder reappraisal. *Diabetologia* 2011; 54: 701–702; odpowiedź autora: 707–708.
3. Mitrakou A., Kelley D., Veneman T. i wsp. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 1381–1390; Mitrakou A., Kelley D., Mook M. i wsp. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 22–29.
4. Home P.D. Rapid-acting insulin secretagogues: a clinical need? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1999; 107 (supl. 4): S115–S119.
5. Bell S.J., Shabert J. Nutritional modulation of blood parameters in type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2001; 27: 368, 371–375.
6. Polonsky K.S., Given B.D., Hirsch L.J. i wsp. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1231–1239.
7. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.

8. El-Kebbi I.M., Ziemer D.C., Cook C.B., Gallina D.L., Barnes C.S., Phillips L.S. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2004; 27: 335–339.
9. Hanefeld M., Fischer S., Julius U. i wsp. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583.
10. Balkau B., Shipley M., Jarrett R.J. i wsp. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged non-diabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360–367.
11. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H., Igarashi K., Kato T., Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920–924.
12. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
13. De Vegt F., Dekker J.M., Ruhe H.G. i wsp. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926–931.
14. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a 'causal' antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589–1596.
15. Ceriello A., Bortolotti N., Motz E. i wsp. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 1999; 48: 1503–1508.
16. Ceriello A., Quagliaro L., Catone B. i wsp. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002; 25: 1439–1443.
17. Ceriello A., Cavarape A., Martinelli L. i wsp. The postprandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet. Med.* 2004; 21: 171–175.
18. Esposito K., Giugliano D., Nappo F., Marfella R., Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110: 214–219.
19. Hanefeld M., Cagatay M., Petrowitsch T., Neuser D., Petzinna D., Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 10–16; Hanefeld M., Chasson J.L., Koehler C., Henkel E., Schaper F., Temelkova-Kurktschiew T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 35: 1073–1078.
20. Koya D., King G.L. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859–866.
21. Haffner S.M. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 583–592.
22. Haller H. The clinical importance of postprandial glucose. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 40 (supl.): S43–S49.
23. Lefebvre P.J., Scheen A.J. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabet. Med.* 1998; 15 (supl. 4): S63–S68.
24. Ceriello A. Mechanisms of tissue damage in the postprandial state. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2001; 123: 7–12.
25. Owens D. The extended postprandial phase in diabetes. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31: 1085–1089.
26. Cavalot F., Petrelli A., Traversa M. i wsp. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 813–819.
27. Ceriello A., Davidson J., Hanefeld M. i wsp. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006; 16: 453–456.
28. Ceriello A., Esposito K., Piconi L. i wsp. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349–1354.
29. Raz I., Wilson P.W., Strojek K. i wsp. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381–386.
30. Desouza C., Salazar H., Cheong B., Murgo J., Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485–1489.
31. Brange J., Volund A. Insulin analogs with improved pharmacokinetic profiles. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1999; 35: 307–335.
32. Bolli G.B. Physiological insulin replacement in type 1 diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2001; 109 (supl.) 2: S317–S332.
33. Gualandi-Signorini A.M., Giorgi G. Insulin formulations — a review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2001; 5: 73–83.
34. Hermansen K., Fontaine P., Kukolja K.K., Peterkova V., Leth G., Gall M.A. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629.
35. Jacobsen L.V., Sogaard B., Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 399–403.
36. Boehm B.O., Home P.D., Behrend C., Kamp N.M., Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2002; 19: 393–399.
37. McSorley P.T., Bell P.M., Jacobsen L.V., Kristensen A., Lindholm A. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in adults with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.* 2002; 24: 530–539.
38. Hermansen K., Colombo M., Storgaard H., Ostergaard A., Koldendorf K., Madsbad S. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 883–888.
39. Christiansen J.S., Vaz J.A., Metelko Z., Bogoev M., Dedov I. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2003; 5: 446–454.
40. Abrahamian H., Ludvik B., Scherthaner G. i wsp. Improvement of glucose tolerance in type 2 diabetic patients: traditional vs. modern insulin regimens (results from the Austrian Biaspart Study). *Horm. Metab. Res.* 2005; 37: 684–689.
41. Shestakova M., Sharma S.K., Almustafa M. i wsp. Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycaemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from the PRESENT study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 3209–3214.
42. Khutsoane D., Sharma S.K., Almustafa M. i wsp. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 212–222.
43. Veloic-Golubovic M., Mikic D., Pesic M., Dimic D., Radenkovic S., Antic S. Biphasic insulin aspart 30: Better glycemic control than with premixed human insulin 30 in obese patients with type 2 diabetes. *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32: 23–27.
44. Valensi P., Benroubi M., Borzi V. i wsp. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) in routine care: safety and

- effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE observational study. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 522–531.
45. Shah S., Benroubi M., Borzi V. i wsp. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPROVE observational study. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 574–582.
46. Fakhoury W.K., Richter H., Christensen T.E. Real-life dosage and clinical efficacy of biphasic insulin preparations in patients with type 2 diabetes. *Adv. Ther.* 2010; 27: 859–869.
47. Boehm B.O., Vaz J.A., Brondsted L., Home P.D. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Intern. Med.* 2004; 15: 496–502.
48. McNally P.G., Dean J.D., Morris A.D., Wilkinson P.D., Compion G., Heller S.R. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1044–1048.
49. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (supl. 1): S11–S61.
50. Chang J.H., Tseng C.F., Wang J.Y. Hypoglycemia-induced myocardial infarction: an unusual adverse effect of sulfonylureas. *Int. J. Cardiol.* 2007; 115: 414–416.
51. Fisman E.Z., Motro M., Tenenbaum A. i wsp. Is hypoglycemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2004; 11: 135–143.
52. Murata G.H., Duckworth W.C., Shah J.H., Wendel C.S., Hoffman R.M., Diabetes Outcomes in Veterans Study. Factors affecting hypoglycemia awareness in insulin-treated type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 65: 61–67.
53. Hay L.C., Wilmschurst E.G., Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Techn. Ther.* 2003; 5: 19–26.